

<https://helda.helsinki.fi>

Lihavuuden lääkehoito

Juonala, Markus

2018

Juonala , M & Niskanen , L 2018 , ' Lihavuuden lääkehoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 ,
Nro 19 , Sivut 1915-1921 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14549> >

<http://hdl.handle.net/10138/305707>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Markus Juonala ja Leo Niskanen

Lihavuuden lääkehoito

Lihavuuden Käypä hoito -suosituksen mukaan lääkehoitoa suositellaan elintapahoidon tueksi, kun potilaan painoindeksi on suurempi kuin 30 kg/m^2 (tai yli 28 kg/m^2 , mikäli esiintyy lihavuuden liitännäissairauksia). Lihavuuden lääkehoitojen historia on pitkä mutta ongelmallinen. Useita valmisteita on poistettu markkinoilta haittavaikutusten vuoksi (läppäongelmat, psykiatriset ongelmat, sydänkohtaus- ja aivohaveririski). Haiman lipaasientsyymiä estävä orlistaatti onkin pitkään ollut ainoa käytettävissä oleva lääkevalmiste. Sen teho on melko vaatimaton ja rasvaripulin vuoksi ongelmat hoitomyöntyvyydessä yleisiä. Muutaman kuukauden ajan markkinoilla on ollut bupropionia ja naltreksonia sisältävä yhdistelmävalmiste, joka vaikuttaa keskushermostovälitteisesti energiatasapainoon. Diabeteslääkkeenä käytössä oleva liraglutidi on ollut lihavuusaiheella käytössä kesäkuusta 2018 alkaen. Sen painoa laskeva vaikutus perustuu ruokahalun vähentymiseen, mitä ilmeisemmin aivoissa olevien GLP-1-reseptorien välityksellä.

Lihavuuden lisääntyminen on terveydenhuollon merkittävimpiä haasteita. Elintapainterventioilla laihtuminen useimmiten toteutuu, mutta pitkäaikainen painonhallinta on vaikeammin saavutettavissa. Kirurginen hoito on tehokasta muttei soveltu kuin pienehkölle osalle potilaista. Lihavuuden lääkehoito olisi luonteva mahdollisuus, mutta käytössä olleiden lääkehoitojen kohtalo on toistaiseksi jättänyt terapeuttisen tyhjiön.

Lihavuuden lääkkeettömät hoitomuodot

TAULUKOSSA 1 esitellään Käypä hoito -suositusta mukaillen lihavuuden hoitomenetelmät valintaperiaatteineen (1). Ensisijainen hoitomuoto on elintapaohjaus ja siihen perustuva pysyvä elintapojen muutos. Keskeistä on syömisestä hallinta, säännöllinen ateriaritmi, annoskoon sääntely, turhien houkutusten välttäminen ja terveellisten ruokavalintojen tekeminen siten, että ruokavalion energiamäärää saadaan vähennettyä mutta riittävä ravitsemuksellinen laatu pystytään turvaamaan. Toinen päätavoite on fyysisen aktiivisuuden lisääminen erityisesti arki- ja hyötyliikuntaan keskittyen. Pelkän elintapaohjauksen antama hyöty on monesti riittämätön, eikä se monellakaan potilaalla ole pysyvä.

Tehokkain hoitomuoto on leikkaushoito. Suomessa tehdään noin tuhat lihavuusleikkausta vuodessa, joten operatiivinen hoito tarjoaa avun vain murto-osalle potilaista. Lihavuuden leikkaushoito, siihen valmistautuminen ja sen jälkeinen hoito on vaativa prosessi, jossa keskeistä on oikea potilasvalinta. Suomessa leikkaus toteutetaan joko mahalaukun ohitus- tai kavennusleikkauksena. Molemmat leikkaustavat ovat tehokkaita niin painonlaskun kuin liitännäissairauksien parantumisen tai lievenemisen suhteen (2). Lihavuusleikkauksen on pitkäaikaiseurannassa osoitettu vähentävän merkittävästi kuolleisuutta sekä sydän- ja verisuonitautien ja tyypin 2 diabeteksen esiintymistä (3,4). Leikkaus ei kuitenkaan ole riskitön. Lääkehoitoryhmään verrattuna lihavuuden leikkaushoidon läpikäyneillä on seurannassa havaittu lisääntynyt masennukseen sairastumisen, opioidien käytön ja vatsan alueen leikkaukseen joutumisen riski (5).

Lihavuuden lääkehoito

Käypä hoito- ja vastaavien kansainvälisten suositusten mukaan lääkehoitoa suositellaan elintapahoidon tueksi, kun potilaan painoindeksi on suurempi kuin 30 kg/m^2 (tai yli 28 kg/m^2 , mikäli potilaalla on lihavuuden liitännäissairauk-



TAULUKKO 1. Lihavuuden hoidon peruseräatteen (++) ensisijainen, + mahdollinen hoitomuoto).

Painoindeksi kg/m ² ja lisätekijät	Elintapahoito	Lääkitys ja elintapahoito	Leikkaus ja elintapahoito
25–29,9			
Lisäksi liitännäissairauksia ¹	++	+ ²	
30–34,9	++	+	
Lisäksi liitännäissairauksia ¹	++	+	
35–39,9	++	+	
Lisäksi liitännäissairauksia ¹	++	+	+
40 tai yli	++	+	+

¹ Tyypin 2 diabetes tai sen esiaste, kohonnut verenpaine, metabolinen oireyhtymä, uniapnea, liikkumista rajoittava nivelrikko, munasarjojen monirakkulatauti

² BMI vähintään 28 kg/m²

sia) (1,6). Hoitoa aloitettaessa on huomioitava, että lääkehoito on hyödyllinen ainoastaan niille potilaille, joilla on motivaatiota muuttaa elintapojaan laihduttamisen onnistumiseksi.

Laihdutuslääketutkimusten pohjana on aina tehokas elintapainterventio tiiviine seuranta-käynteineen (1–3 kuukauden välein), ja saatutetta tulosta verrataan siihen. Lääkehoitoa aloitettaessa on pohdittava realistisesti sen mahdollisuudet. Euroopan Lääkeviraston hyväksymien kriteerien mukaan lihavuuden lääkehoito on tehokasta, kun lumeeseen verrattuna paino on 5 % pienempi yhden vuoden kuluttua (7). Tällainen painon lasku ei kuulosta kovin suurelta, mutta se tuo merkittäviä terveyshyötyjä. Lääkehoito vaikuttaa vain niin kauan, kuin lääkettä käytetään, ja hoidon keskeyttäminen johtaa yleensä paluuseen alkuperäiseen painoon. Jos maksimaalisella siedetyllä annoksella paino ei laske 4–5 % lähtöpainosta 3–4 kuukauden hoidon jälkeen, hoitoa ei yleensä kannata jatkaa.

Lääketutkimuksissa on havaittu, että valtaosa painonlaskusta tapahtuu yleensä ensimmäisen puolen vuoden aikana, jonka jälkeen alkaa tasannevaihe (8,9). Vastaava tasaantuminen havaitaan muissakin lihavuuden hoitomuodoissa. Se on turhauttava vaihe ja voi altistaa lääkehoidon keskeyttämiselle. Edellä mainitun 3–4 kuukauden jälkeen tehtävän hoitoarvion lisäksi suositeltavaa on arvioida lääkehoidon hyötyjä ja haittoja vähintään kerran vuodessa. Tehotonta hoitoa on turha jatkaa, mutta vaihtoa toisella mekanismilla toimivaan valmistukseen voi harkita, jos potilas on motivoitunut. Vaikuttavaa lääkehoitoa voi jatkaa samalla periaatteella kuin esimerkiksi verenpainelääkitystä.

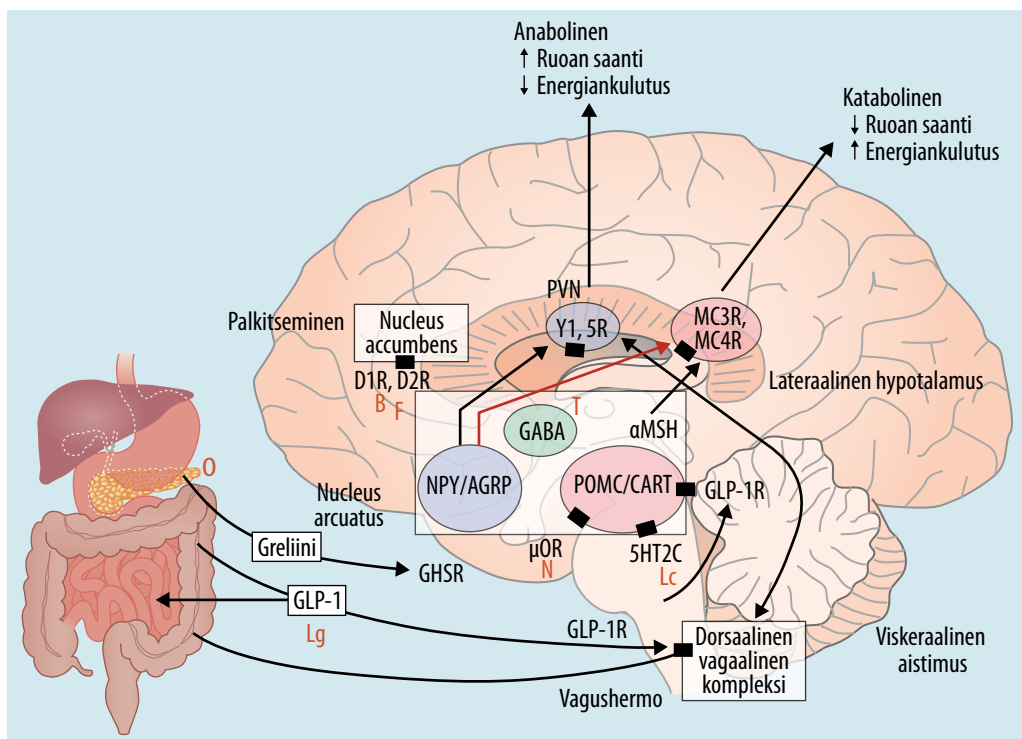
Tällöin kyseessä on krooninen tila, joka vaatii pitkäkestoista hoitoa.

Lihavuuden onnistunut lääkehoito voi korvata muita hoitoja, esimerkiksi diabeteksen, verenpaineen tai kipulääkkeiden tarvetta. Vanhuk-silla lihavuuden lääkehoitoa ei ole tutkittu, ja yleensäkin laihduttamisen merkitys on epäselvää ikääntyneillä, joilla ikääntymiseen liittyvä solukato vaikuttaa muun muassa sarkopenian kehittymiseen. Lihavuuskirurgian ohjeellinen yläikäraja on 65 vuotta. Eri lääkkeiden suhteen on huomioitava, että kaikki laihdutuslääkkeet ovat vasta-aiheisia raskauden aikana. Orlistaat-tia lukuun ottamatta niitä ei ole testattu kasvu-ikäisillä. Tyypin 2 diabeetikoilla paino pienenee keskimäärin vähemmän kuin muilla (10).

Lihavuuden lääkehoidon tiedossa olevat vaikutuskohdat havainnollistavat (KUVA) (11), että lääkehoitojen kohteena on pääosin keskushermoston energiansaantia säätävät keskukset eikä niinkään aineenvaihdunnan kiihtymiseen pyrkivät mekanismit. Orlistaat on ainoa lääke, joka vaikuttaa vain paikallisesti suolistossa.

Lihavuuden lääkehoidon historia

Lihavuuden taustalla on monimutkainen, syömis- ja liikuntakäyttäytymiseen sekä mielihyväjärjestelmään vaikuttavien tekijöiden verkosto. Tällöin lääkkeen aiheuttama suotuisa muutos lihavuuden suhteen voikin aiheuttaa muita ongelmia. Lihavuuden lääkehoitojen historia on kohtalaisen pitkä, mutta ei auvoinen. Jo 1700-luvulla käytettiin saippuan ja etikan sekä ulostusaineiden yhdistelmää yleysyönnin aiheuttaman lihavuuden hallinnassa, sittemmin



KUVA. Lihavuuden lääkehoitojen vaikutusmekanismit. Kuvassa tuodaan esille keskeiset laihdutuslääkkeiden vaikutusmekanismit ja erityisesti keskushermoston ruokahalua ja energiansäätelyyn vaikuttavat alueet. Laihdutuslääkkeet on merkitty oranssilla. Mustat nuolet kuvaavat aktivoivia signaaleja, punainen estävää.

αMSH = melanosyytejä stimuloiva hormoni, AGRP = agoutiväliaineinen peptidi, B = bupropioni, CART = kokaiini- ja amfetamiinivälitteinen siirtymä, D1R = dopamiini-1-reseptori, D2R = dopamiini-2 reseptori, F = fentermiini, GABA = gamma-aminovoihappo, GHSR = greliinireseptori, GLP-1 = glukagonin kaltainen peptidi 1, GLP-1R = GLP-1-reseptori, Lc = lorkaseriini, Lg = liraglutidi, MC3R = melanokortiini-3-reseptori, MC4R = melanokortiini-4-reseptori, N = naltreksoni, NPY = neuropeptidi Y, O = orlistaatti, POMC = pro-opiomelanokortiini, PVN = para-ventrikulaarinen tumake, T = topiramaatti, Y1, 5R = neuropeptidi Y:n reseptori, μOR = μ-opioidireseptori. Muokattu artikkelista (11).

tupakointia, jota käytetään painonhallinnassa edelleen.

Reilut sata vuotta sitten hoitoina käytettiin kilpirauhashormoneja (haitat ovat tunnetut, mutta historia ei ole estänyt käytön renessanssia), dinitrofenolia (soluhengityksen irtikytkijä, haittoina kaihi, neuropatia ja kuolema) ja amfetamiinijohdoksia (addiktio-ongelma) (12).

Viime vuosikymmeninä useita valmisteita on poistettu myynnistä haittavaikutusten vuoksi. Serotoniinijärjestelmään vaikuttaneet fenfluramiini ja deksfenfluramiini aiheuttivat sydämen läppäongelmia (13), minkä vuoksi ne poistettiin markkinoilta vuonna 1997. Kannabinoidireseptorien välityksellä mielihyväjärjestelmään vaikuttava rimonabantti lisäsi psykiatristen oireiden, erityisesti itsemurha-

ajatusten ja itsemurhien riskiä (14), mikä johti sen myyntiluvan peruuntumiseen vuonna 2009. Monoamiinien, kuten noradrenaliinin, serotoniinin ja dopamiinin takaisinottoon vaikuttanut sibutramiini oli suhteellisen laajassa käytössä. Isossa, yli 10 000 suuren riskin potilaan ennustetutkimuksessa se kuitenkin lisäsi sydänkohtausten ja aivohaverien riskiä lumetta enemmän, joten myyntilupa peruttiin vuonna 2010 (15). Tuloksen arveltiin johtuvan sibutramiinin verenpainetta ja syketaajuutta kohottavasta vaikutuksesta.

Edellä mainittujen haittojen vuoksi psykiatriset ongelmat ovat keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kohdalla erityisen tarkkailun kohteena, ja syketaajuutta tihentäviltä valmisteilta vaaditaan myyntiluvan jälkeinen kardio-

TAULUKKO 2. Lihavuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Lääkkeen geneerinen nimi	Vaikutusmekanismi	Keskimääräinen painonlasku vuoden kuluttua lumeeseen verrattuna
Myyntilupa Suomessa		
Orlistaatti	Lipaasin estäjä	Annoksella 60 mg x 3/vrk, 2,5 %
		Annoksella 120 mg x 3/vrk, 3,4 %
Bupropioni/naltreksoni	Dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton esto / opioidireseptorin antagonismi	Annoksella 16/180 mg x 2/vrk, 4,8 %
Liraglutidi	GLP-1-analogi	Annoksella 3 mg x 1 ihon alle/vrk, 5,4 %
Myyntilupa Yhdysvalloissa		
Fentermiini/topiramaatti	Noradrenaliinin vapautuminen / GABA-reseptorien esto	Annoksella 7,5/46 mg x 1/vrk, 6,7 %
		Annoksella 15/92 mg x 1/vrk, 8,9 %
Lorkaseriini	5-HT _{2C} -reseptorin agonisti	Annoksella 10 mg x 2/vrk, 3,2 %

vaskulaarinen ennustetutkimus. Markkinoilla on myös lukuisa joukko eri luontaistuotteita ja ravintolisiä, joita varsin estottomasti markkinoidaan painonhallintaväittämällä, mutta tutkimusnäyttö on parhaimmillaankin hyvin ohutta (12).

Markkinoilla olevat lääkevalmisteet

Tällä hetkellä lääkemarkkinoillamme on kolme lihavuuden käyttöaiheella rekisteröityä lääketä (TAULUKKO 2). Pisimpään käytössä on ollut orlistaatti. Se estää haiman lipaasientsyymien toimintaa, jolloin rasvojen imeytyminen suolistosta heikkenee. Tarkoituksena on vähentää rasvan syömistä, sillä muutoin lääke aiheuttaa rasvaripulia. Lumelääkkeeseen verrattuna orlistaatti saa vuoden seurannassa aikaan keskimäärin 3 %:n painonlaskun, josta neljän vuoden kohdalla noin puolet on jäljellä (16). Painonhallinnan suhteen erittäin niukkaenergiaisella ruokavaliolla saatu laihdutustulos pysyi kolmen vuoden seurannassa hieman paremmin orlistaatilla hoidetuilla kuin lumelääkeryhmässä tehokkaan elintapaintervention aikana (17).

Orlistaatin on todettu ehkäisevän tyypin 2 diabetesta ja vaikuttavan suotuisasti glukoositasapainoon sekä LDL-kolesterolipitoisuuteen (16). Pitkäaikaishoidon ongelmana on yleisimmin rasvaripulista johtuva riittämätön hoitomyöntyvyys. Neljän vuoden pituisessa tutkimuksessa 52 % hoitoryhmän potilaista jatkoi hoitoa loppuun asti, ja luultavimmin huonon tehon vuoksi lumelääkeryhmässä vastaava osuus oli 34 % (16). Rasvan imeytymisen

huonontuminen voi aiheuttaa rasvaliukoisten vitamiinien puutostiloja, minkä vuoksi hoidon ohkeen suositellaan monivitaminivalmistetta.

Vuoden 2018 alusta lääkemarkkinoillamme on ollut bupropionia ja naltreksonia sisältävä yhdistelmävalmiste. Tässä synergisesti vaikuttavassa hitaasti vapautuvassa yhdistelmälääkkeessä bupropioni vähentää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa ja naltreksoni estää muutoin aktivoituvaa aivojen välittäjäaineiden palautejärjestelmää ja vahvistaa bupropionin vaikutusta energiatasapainoon (18). Lääkitys aloitetaan annosta vähitellen suuretaen: ensimmäinen viikko yksi tabletti aamulla, toinen viikko yksi tabletti aamulla ja illalla, kolmas viikko kaksi tablettia aamulla ja yksi tabletti illalla, neljännessä viikosta alkaen kaksi tablettia aamulla ja illalla. Lumelääkkeeseen verrattuna lääke pienentää vuoden hoidossa painoa keskimäärin 5 % (9,19,20). Vuoden kuluttua 50 % niin hoito- kuin lumeryhmän potilaista oli lopettanut hoidon.

Lääkitys parantaa HDL-kolesteroli- ja triglyseridi- sekä pienentää diabeetikoiden HbA_{1c}-pitoisuuksia. Verenpainetta se nostaa, joten korkeaa verenpainetta potevien suhteen lääkityksen kanssa on noudatettava varovaisuutta (19). Muita tyypillisiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, huimaus, suun kuivuminen ja ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli). Bupropionin on yksinään epäilty lisäävän itsemurhakäyttäytymisen riskiä (21), mutta lihavuuden hoitoon käytettävällä yhdistelmävalmisteella vastaavaa ei ole lääketutkimuksissa havaittu.

Bupropionin käyttöön liittyy myös epileptisten kohtausten riski, minkä vuoksi alkoholin käyttöä on hoidon aikana minimoitava tai vältettävä kokonaan. Lääkkeen käyttöä tulevat lisäksi rajoittamaan laajat vasta-aiheet, keskeisimpinä kontrolloimaton hypertensio, epilepsia sekä maksan tai munuaisten vaikea vajaatoiminta ja lääkeaineinteraktiot (esimerkiksi monoamiinioksidaasin estäjät, opioidikipuläläkkeet, useat CYP2D- tai CYP2B-tietä käyttävät lääkkeet). Kuten kaikkiin markkinoille tullessiin uusiin lääkkeisiin, tähänkin kohdistuu lisäseuranta, mikä tarkoittaa, että kaikkien hoitoa toteuttavien on syytä ilmoittaa epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

Viimeisimpänä lihavuuslääkkeenä myyntiluvan on kesäkuussa 2018 saanut liraglutidi. Diabeteksen hoidossa tätä ihon alle pistettävää GLP-1-analogia käytetään maksimiannoksella 1,8 mg/vrk, mutta lihavuuden hoidossa tavoiteannos on 3,0 mg/vrk. Tämä johtuu annosvasteen eroista lihavuuden ja hyperglykemian hoidossa. Verrattaessa liraglutidin eri vuorokausiannoksia sekä orlistaattiin että pelkkään elintapainterventioon todettiin, että liraglutidin painovaikutus riippuu annoksesta – painonlasku tehostui annoksen suurentuessa 1,2–1,8–2,4–3,0 mg:aan vuorokaudessa (8). Jo 1,2 mg:n annos oli tehokkaampi kuin orlistaatti tai elintapainterventio. Valtaosa veren glukoosipitoisuutta pienentävästä tehosta saavutetaan 1,2 mg:n vuorokausiannoksella, ja 1,8 mg:n annoksella lisävaikutus on vähäinen (22).

Kliinisessä työssä aloitusannos on 0,6 mg kerran vuorokaudessa, josta titrataan 3,0 mg:n vuorokausiannokseen 0,6 mg:n lisäyksen vähintään viikon välein. Laihdutuslääkkeiden turvallisuutta arvioitaessa on huomioitavaa, että suuren valtimotautiriskin omaavilla diabeetikoilla tehty LEADER-tutkimus osoitti liraglutidin (annoksella 1,8 mg/vrk) vähentävän valtimotautitapahtumia ja -kuolleisuutta (23).

Liraglutidin painoa pienentävä vaikutus perustuu ruokahalun vähentymiseen, ilmeisemmin aivoissa olevien GLP-1-reseptorien välityksellä (KUVA). Haittavaikutuksena on pahoinvointi, jonka riskiä vähennetään hoidon portaittaisella aloittamisella. Laajassa kliinisessä tutkimuksessa satunnaistettiin 3731 ei-diabeet-

tikkaa 56 viikon liraglutidihoidolle 3,0 mg:n vuorokausiannoksella tai lumelääkkeelle (24). Potilaiden keskimääräinen paino oli tutkimuksen alkaessa 106 kg. Tutkimusjakson lopussa hoitoryhmän paino oli laskenut keskimäärin 8,4 kg, lumelääkeryhmässä 2,8 kg. Yli viiden prosentin painonlaskuun pääsi hoitoryhmässä 63 % ja lumelääkeryhmässä 27 %.

Vaikka liraglutidihoito oli varsin hyvin siedetty, tavallisimpina haittavaikutuksina olivat pahoinvointi ja ripuli. Liraglutidilla esiintyi enemmän sappirakon tulehduksia, mutta on epäselvää, liittyyvätkö nämä lääkkeeseen vai painonlaskuun sinänsä. Lihavuuden hoitotutkimuksille tyypillisesti hoitomyöntyvyys oli korkeintaan kohtalainen, eli 72 % liraglutidi- ja 64 % lumelääkeryhmän tutkittavista pysyi mukana tutkimuksen loppuun asti.

Muulla käytössä olevat valmisteet

Fentermiinillä ja fentermiinin sekä topiramaatin yhdistelmävalmisteella on myyntilupa Yhdysvalloissa, mutta Euroopan lääkeviranomaisen hylkäsi yhdistelmävalmisteen lupahakemuksen vuonna 2013. Fentermiini on ollut Yhdysvalloissa käytössä 1950-luvulta lähtien. Se oli myös osana yhdistelmävalmistetta fenfluramiinin kanssa, kunnes fenfluramiinia sisältävät valmisteet poistettiin markkinoilta läppäongelmien vuoksi.

Fentermiini lisää noradrenaliinin vapautumista, ja topiramaatti vähentää ruokahalua GABA-reseptorien välityksellä. Yhdistelmävalmisteen teho eri annoksilla on 7–9 %:n painonlasku (25,26). Ongelmana ovat haittavaikutukset. Fentermiini aiheuttaa suun kuivumista, unettomuutta, huimausta, sydämentykytyksiä, jännittyneisyyttä ja mielialan muutoksia. Huolestuttavimpia ovat mahdolliset sydänvaikutukset. Tapausselostuksien perusteella on epäilty lisääntyntä eteisvärinän ja kohonneen verenpaineen riskiä, mutta kunnollista pitkäaikais-tutkimusta ei ole tehty (6). Topiramaatti lisää sikiöiden huulihalkioriskiä (6). Sitä on Suomen markkinoilla saatavilla käyttöaiheinaan epilepsia ja migreenin estohoito.

Yhdysvalloissa on myynnissä myös lorkaseriini. Se vaikuttaa keskushermoston 5-HT-

Ydinasiat

- » Lihavuuden taustalla on monimutkainen, syömis- ja liikuntakäyttäytymiseen sekä mielihyväjärjestelmään vaikuttavien tekijöiden verkosto, johon myös läkehoidolla pyritään vaikuttamaan.
- » Orlistaatti on pisimpään käytössä ollut lihavuuslääke, joka vuoden hoidolla pienentää painoa keskimäärin 3 %.
- » Bupropionia ja naltreksonia sisältävä yhdistelmävalmiste pienentää lumelääkkeeseen verrattuna vuoden hoidossa painoa keskimäärin 5 %.
- » Diabeteksen hoitoon käytössä oleva liraglutidi on käytettävissä lihavuudenkin hoidossa.

reseptoreja aktivoiden aiheuttaen ruokahalun vähenemisen. Verrokkeihin nähden lorkaseriini pienentää painoa noin 3 % (27). Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, huimaus, suun kuivuminen, yskä ja hypoglykemia. Vaikka vaikutusmekanismi on samantyyppinen kuin fenfluramiinilla, toistaiseksi vaikuttaa siltä, ettei lääkkeeseen liity sydänlääppien toimintaan kohdentuvaa merkittävää riskiä.

Edellä kuvattujen myynnissä olevien valmisteiden lisäksi mielenkiintoinen molekyyli on semaglutidi. Se on GLP-1-agonisteista painonlaskun suhteen mahdollisesti tehokkain ja rakenteeltaan 94-prosenttisesti identtinen humanin GLP-1-molekyylin kanssa. Siihen tehtyjen kolmen merkittävän rakenteellisen modifikaation vuoksi sen vaikutusaika on pitkä, joten se sopii kerran viikossa antoon. Tyypin 2 diabeetikoilla semaglutidi on pienentänyt painoa ja HbA_{1c}-pitoisuutta annoksesta riippuen, vaikuttanut positiivisesti sydänennusteeseen turvallisuustutkimuksessa ja lihavilla ei-diabeetikoilla hillinnyt ruokahalua, parantanut ateriakontrollia sekä pienentänyt painoa (28). Semaglutidi on saanut myyntiluvan EU:n alueella tyypin 2 diabetekseen liittyvän hyperglykemian hoidossa. Semaglutidia kehitetään myös lihavuuden hoitoon.

Lopuksi

Lihavuuden hoito on vaikeaa. Elintapaohjaus tarjoaa monesti lyhyen aikavälin onnistumisia, mutta suotuisa tulos ei useinkaan säily. Lihavuuskirurgia on tehokas hoitokeino, mutta se soveltuu pienelle potilasjoukolla. Käytössä olleet lääkkeet eivät ole olleet kovinkaan onnistuneita. Teho on ollut vaatimaton ja haittavaikutukset merkittäviä. Kehitystä on kuitenkin tapahtunut, ja käyttöömme on tullut uusina lihavuuden hoitoon tarkoitettuina valmisteina bupropionia ja naltreksonia sisältävä yhdistelmävalmiste sekä liraglutidi.

Lääkeyrityksille lihavuuden lääkehoito ei ole ollut mikään kultakaivos – lääkkeen kehittäminen on riskialtista, ja kliinisten tutkimusten toteuttaminen elintapainterventioineen kallista. Lisäksi lihavuuden läkehoidon oikeutuksesta kiistellään. Lihavuuskirurgian menestys lieenee jo korjannut osin asenteita. Läkehoidon merkitys tulee jatkossa kasvamaan, mutta sille on myös esteitä, joista valmisteiden hinta on ehkäpä keskeisin. Lihavuuden lääkehoitojen tulemistä korvausjärjestelmän piiriin saataneen siis odottaa.

Lihavuuden lääkehoito täydentää elintapaohjausta mutta ei korvaa sitä. Lääkärillä, joka hyödyntää lihavuuden lääkehoitoa, tulee olla myös valmiudet tai ohjausmekanismit elintapahoidon tehokkaaseen toteuttamiseen. Sen suunnitteluun suositellaan ainakin lääkäristä, hoitajasta ja ravitsemusterapeutista koostuvaa ryhmää, joka tekee toimintaympäristöönsä parhaiten sopivan ohjelman. Potilaalle tarjotaan ohjausta joko yksilöllisesti, verkkoterapiana (esimerkiksi Painonhallintatalo) tai ryhmässä useina hoitokertoina pääosin hoitajan tai ravitsemusterapeutin johdolla. Keskeistä on syömis- ja liikkumisen muutoksiin tähtäävä arkinen opastus ja tuki. Elintapahoito vaatii yksilöllisen hoitosuunnitelman ja seurannan, jotta painonpudotuksen pysyvyyttä voitaisiin tukea. Kaikkineen lihavuuden eri hoidoissa oikea potilasinformaatio ja -valinta sekä toimiva hoidon seuranta ovat keskeisiä välineitä hyvän tuloksen saavuttamiseen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Lihavuus (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Lihavuustutkijat ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 13.9.2013]. www.kaypahoito.fi.
2. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, ym. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEPASS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:241–54.
3. Sjöström L, Närbro K, Sjöström CD, ym. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–52.
4. Carlsson LM, Pelttonen M, Ahlin S, ym. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012;367:695–704.
5. Jakobsen GS, Smastuen MC, Sandbu R, ym. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA* 2018;319:291–301.
6. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, ym. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342–62.
7. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. EMA/CHMP/311805/2014. European Medicines Agency 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209942.pdf.
8. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, ym. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606–16.
9. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, ym. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935–43.
10. Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28(6):1526–7.
11. Bessesen DH, Van Gaal LP. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:237–48.
12. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, ym. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2018;39:79–132.
13. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, ym. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581–8.
14. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, ym. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517–23.
15. James WP, Caterson ID, Coutinho W, ym. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905–17.
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, ym. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
17. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, ym. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007;30:27–32.
18. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttaduria M, ym. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:30–9.
19. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, ym. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595–605.
20. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, ym. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4022–9.
21. Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, ym. Meta-analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12. DOI: 10.4088/PCC.09m00894blu.
22. Garber A, Henry R, Ratner R, ym. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473–81.
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
24. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, ym. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11–22.
25. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, ym. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330–42.
26. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, ym. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341–52.
27. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, ym. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245–56.
28. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, ym. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242–51.

MARKUS JUONALA, LT, professori, ylilääkäri

Sisätautioppi, Turun yliopisto
Mediisininen toimialue, TYKS

LEO NISKANEN, LKT, dosentti, ylilääkäri

Endokrinologia, Vatsakeskus, HUS

SIDONNAISUODET

Markus Juonala: Apuraha (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Sanofi, NovoNordisk)

Leo Niskanen: Luento/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk), luento/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Sanofiaventis, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk)

SUMMARY

Obesity pharmacotherapy

Medical therapy is an adjunctive weight-reducing intervention to diet and exercise among patients with a body mass index of $>30 \text{ kg/m}^2$ (or $>28 \text{ kg/m}^2$ in case of comorbidities). The history of obesity pharmacotherapy is long but problematic. Several medications have been removed from the market due to severe side effects (heart valve complications, psychiatric problems, increased risk of cardiovascular events). Therefore, orlistat which inhibits pancreatic enzymes has long been the only pharmacological option available in Finland. It has a modest efficacy and its common side effects (fatty/oily stools, fecal urgency) result in compromised treatment compliance. Recently a novel medication consisting of bupropion and naltrexone was brought on the market. This combination drug affects the energy balance via the central nervous system. Liraglutide, previously used for diabetes treatment, is available for obesity management since June 2018. It has appetite suppressing effect via brain GLP-1 receptors.